



フッ素化学の錬金術：フッ素樹脂副産物 フルオロホルムの医薬品原料・液晶材料への活用

Story of Fluoroform : From By-product of the Manufacture of Teflon® to Drug Discovery

柴田哲男*¹ 杉田 豊*² 河合洋幸*³

フルオロホルムは20世紀最大の発見の一つであるフッ素系樹脂テフロン®や冷却剤クロロジフルオロメタンの製造時に生じる副産物である。フロン23という温室効果ガスとしても知られ、地球温暖化係数は11,700と二酸化炭素の1万倍にも相当する。やっかいな代物である反面、1つの炭素に3つのフッ素から構成されるフルオロホルムは、もし、フッ化炭素材料として使うことができれば、これほど魅力的なものはあるだろうか。そもそもフルオロホルムを原料に用いる合成反応の開発研究の重要性は古くから認識されていたものの、フルオロホルムの安定性の高さ、言い換えればその反応性の低さから研究は暗礁に乗り上げていた。ところが、2012年の暮れから年明けのわずか1カ月間に、フルオロホルムをトリフルオロメチル源として用いる画期的なトリフルオロメチル化反応が2件続けて報告された。地球温暖化を脅かす廃棄物フルオロホルムが医薬品や機能性材料に変身する可能性が浮上してきたと言える。ここでは、フルオロホルムを用いたトリフルオロメチル化反応の研究の歴史を振り返る。

1. はじめに

「小さくても自己主張の強い元素」。これほどフッ素原子の性質を的確に表現した言葉はないだろう。フッ素は水素に次いで小さな原子半径を持つ反面、最強の電気陰性度、強い撥水撥油性、弱い分子間引力、酸化反応に対する高い安定性という特異的な物理的および化学的な性質を持つ。そのためフッ素やフッ素を含んだ官能基を有機化合物に組み込んだ場合に、その化学構造の大きな変化を伴うことなく、親化合物が本来持っている性質を極端に変化させる傾向がある。なかでも1つの炭素に3つのフッ素原子からなるトリフルオロメチル(CF₃)基は、その効果が顕著な官能基の一

つであり、医薬、農業や材料開発などの分野で優れた実績を持つ¹⁾。このため、標的物質にCF₃基を効率的に導入する方法論の開発研究が世界中で盛んに行われている。とりわけ、求核的トリフルオロメチル化試薬として知られるRuppert-Prakash試薬(trifluoromethyl trimethylsilane; Me₃SiCF₃)は、多岐にわたりさまざまな反応に使用することができる²⁾。しかしながらRuppert-Prakash試薬は高価であるばかりか、その製造原料には、オゾン破壊物質であるプロモトリフルオロメタン(CF₃Br)を用いる必要がある。CF₃Brの使用はモンリオール議定書によって厳しく規制されていることから、Ruppert-Prakash試薬の製造も同様であり³⁾、Ruppert-Prakash試薬に

*¹Norio Shibata *²Yutaka Sugita *³Hiroyuki Kawai 名古屋工業大学 大学院 工学研究科 未来材料創成工学専攻 *¹教授

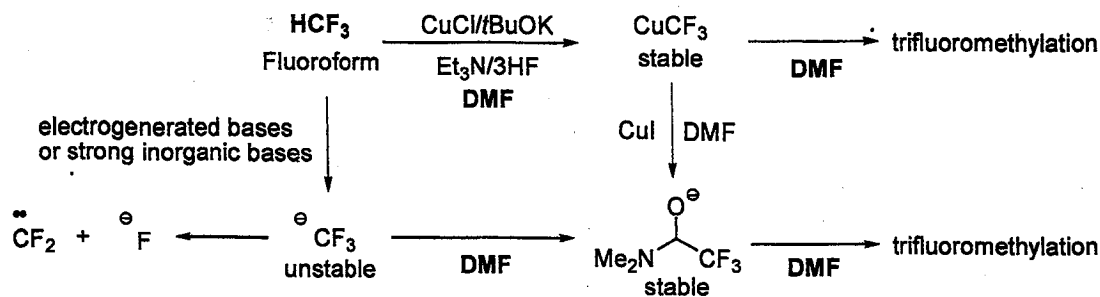


図1 フルオロホルムから発生させたトリフルオロメチルアニオンを用いたトリフルオロメチル化反応

として代わる新しいトリフルオロメチル化試薬の開発が望まれている。

フルオロホルム (trifluoromethane, HCF_3 , HFC-23) はフッ化炭素の最小単位である。フッ素樹脂や冷媒、ポリビニリデンフルオリド (PVDF)、消火剤などの製造時に大量に生じる低沸点 (-83°C) の副産物であり、その量は毎年 20,000–25,000 トンに及ぶ。オゾン破壊係数は 0 であり、毒性もないものの、地球温暖化係数は 11,700 と二酸化炭素の 1 万倍にも相当する。きわめて安定な物質であるため、大気中での寿命も 250 年以上と長い。現在、フルオロホルムは大量に保管され、また一部は熱酸化、触媒的加水分解やプラズマ分解によって処分されている。もしここで、Ruppert–Prakash 試薬の代わりに、フルオロホルムを用いて直接トリフルオロメチル化反応を行うことができれば、廃棄物処理と有用物質製造の二つの需要を一挙に満たすことができるため非常に魅力的である⁴⁾。

しかしフルオロホルムを使ったトリフルオロメチル化反応は簡単ではなく、有機フッ素化学の分野における長年の未解決課題である。その主原因の一つは、フルオロホルムが持つ水素の酸性度が低いため (水中で pK_a が 25 から 28)、脱プロトン化を行うためには有機金属試薬などの強力な塩基を必要とする点である⁵⁾。その上、発生したトリフルオロメチルアニオン (CF_3^-) は非常に不安定なため、容易にフッ素アニオン (F^-) とジフルオロカルベン ($:\text{CF}_2$) に分解してしまい、通常ではケトンなどへの求核的トリフルオロメチ

ル化反応には適さない⁶⁾。そこで反応溶媒に DMF (*N,N*-dimethylformamide) を使用すると、裸のトリフルオロメチルアニオンを速やかに捕捉されたヘミアミナラート $[\text{Me}_2\text{NCH}(\text{O})\text{CF}_3]^-$ を系中で生じる。この $[\text{Me}_2\text{NCH}(\text{O})\text{CF}_3]^-$ が事実上のトリフルオロメチル化試薬である可能性が示されている (図 1)。

2. フルオロホルムを用いた DMF 中でのトリフルオロメチル化反応

フルオロホルムを用いたカルボニル化合物に対するトリフルオロメチル化反応は、1991 年に庄野らによって初めて報告された (図 2)⁷⁾。DMF 中、2-ピロリジノンの電解還元によって発生した塩基によりフルオロホルムの脱プロトン化を行い、カルボニル化合物に対するトリフルオロメチル化反応を達成している。興味深いことに、一般的な金属塩基 (NaH , tBuOK など) を用いた場合と比較して、電解生成塩基を用いた時に収率が飛躍的に向上すると述べている。また HMDS (hexamethyldisilazane) を反応系に添加し、生成したトリフルオロメチルアルコキシド中間体をケイ素により捕捉することで、収率が向上することを見いだしている。

庄野らの報告以後、ヨードベンゼンの電解生成塩基および強力な無機塩基 (tBuOK or MeSOCH_2K) を低温で用いる手法が報告されているが、いずれの手法も DMF を溶媒として使用することが不可欠であり、生じたトリフルオロメチルアニオンを $[\text{Me}_2\text{NCH}(\text{O})\text{CF}_3]^-$ として安定

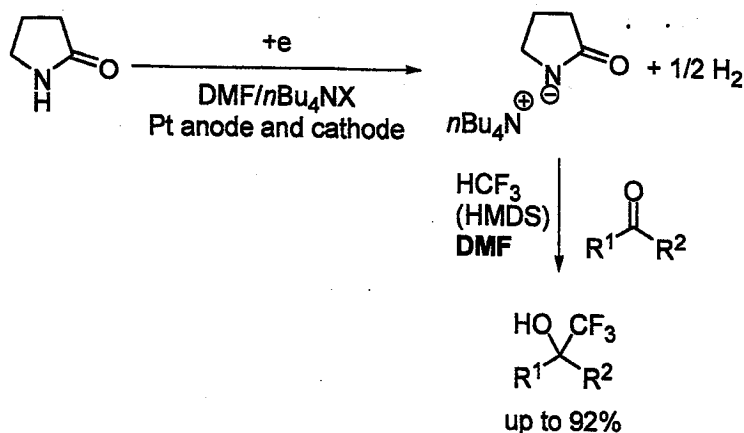


図2 庄野らによる電解生成塩基を用いたトリフルオロメチル化反応

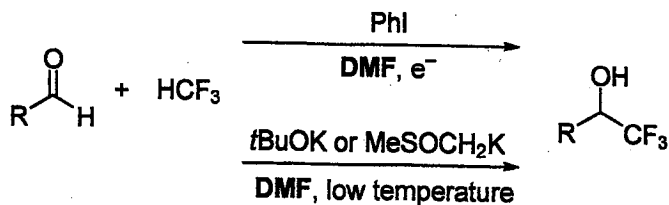


図3 電解生成塩基および強力な無機塩基 (tBuOK or MeSOCH₂K) を用いた手法

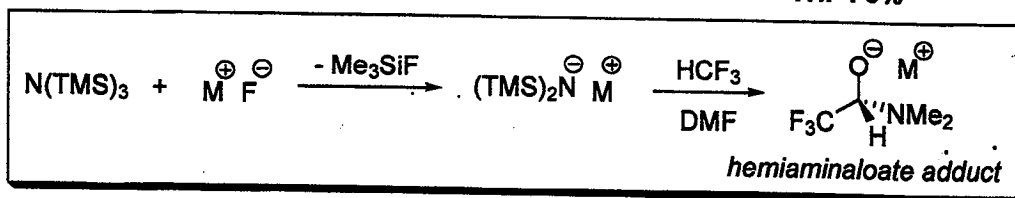
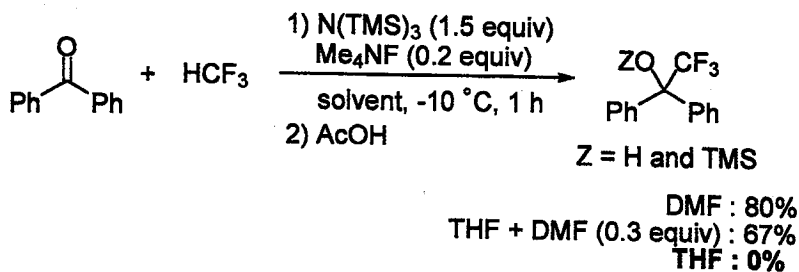


図4 CF₃H/N(TMS)₃/F⁻/DMF の4成分を用いたトリフルオロメチル化反応

化する必要がある (図3)⁹⁾。また Langlois らは、フルオロホルム、化学量論量の N(TMS)₃、触媒量のフッ素アニオン (Me₄NF または Bu₄N

[Ph₃SiF₂]) と DMF の4成分を用いることで、THF 溶媒中でのカルボニル化合物に対するトリフルオロメチル化反応を達成している (図4)⁹⁾。

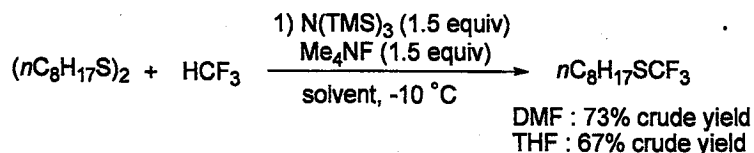


図5 THF 中溶媒でのジスルフィドに対するトリフルオロメチル化反応

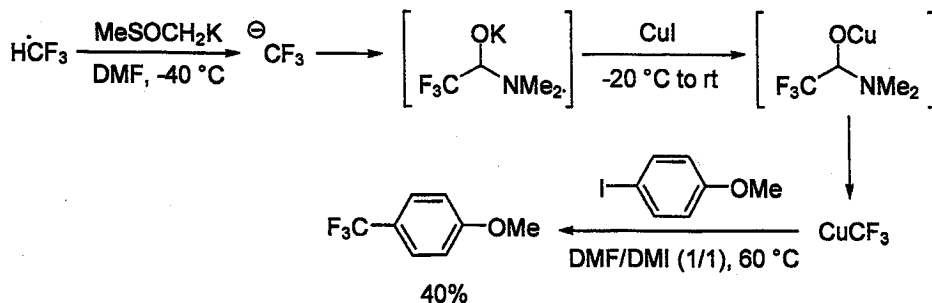


図6 Normanta らによるヘミアミナラートを經由した CuCF_3 の合成

しかし、DMF 非存在下では反応がまったく進行せず、DMF の重要性をあらためて示す結果となった。カルボニル化合物に対するトリフルオロメチル化反応とは対照的に、ジスルフィドに対しては DMF を用いずに、THF 溶媒中で反応が進行することを報告している (図5)。

3. フルオロホルムから CuCF_3 を經由するトリフルオロメチル化反応

2000年に Normanta らは DMF 中、低温条件下においてフルオロホルムと MeSOCH_2K から発生させた $[\text{Me}_2\text{NCH}(\text{O})\text{CF}_3]\text{K}$ に対して、 CuI を作用させることで、リガンド交換により $[\text{Me}_2\text{NCH}(\text{O})\text{CF}_3]\text{Cu}$ が生成し、最終的に CuCF_3 が生成することを NMR により確認している (図6)¹⁰⁾。 $[\text{Me}_2\text{NCH}(\text{O})\text{CF}_3]\text{Cu}$ および CuCF_3 は DMI (1,3-dimethyl-2-imidazolidinone) による溶媒和により安定化され、ヨウ化アニソールと 60 °C で加熱することで、対応するアールトリフロリドが得られることを報告している。しかし脱プロトン化により生じたトリフルオロメチルアニオンのジフルオロカルベンへの分解、また $[\text{Me}_2\text{NCH}(\text{O})$

$\text{CF}_3]\text{Cu}$ および CuCF_3 の不安定性の観点から、フルオロホルムの直接的メタレーションによる CuCF_3 の合成法が望まれていた。近年 Grushin らは、フルオロホルムと $\text{CuCl}-t\text{BuOK}$ (1:2) を DMF 中、室温で反応させ、直接的なキュプレーションにより、定量的に CuCF_3 が得られるという画期的な手法を開発した¹¹⁾。興味深いことに、本反応はフルオロホルムの脱プロトン化は經由しておらず、ヘミアミナラートは観測されない。また CuCF_3 は $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ を加えることで安定化され、芳香族ハロゲン化物や芳香族ボロン酸、 α -ハロケトンに対するトリフルオロメチル化反応など種々の反応に用いられている (図7)¹²⁾。

以上述べたように、フルオロホルムを用いたトリフルオロメチル化反応は DMF を用いることが定説であり、DMF (あるいは *N,N*-dialkylformamide) を用いずに成功した報告例はなかった。実用性、反応の多様性の観点から、THF やトルエンなどのより一般的な溶媒中でのトリフルオロメチル化反応の開発が長い間望まれていた。しかし脱プロトン化で生じるトリフルオロメチルアニオンの不安定性から、その実現は長い歴史の中で

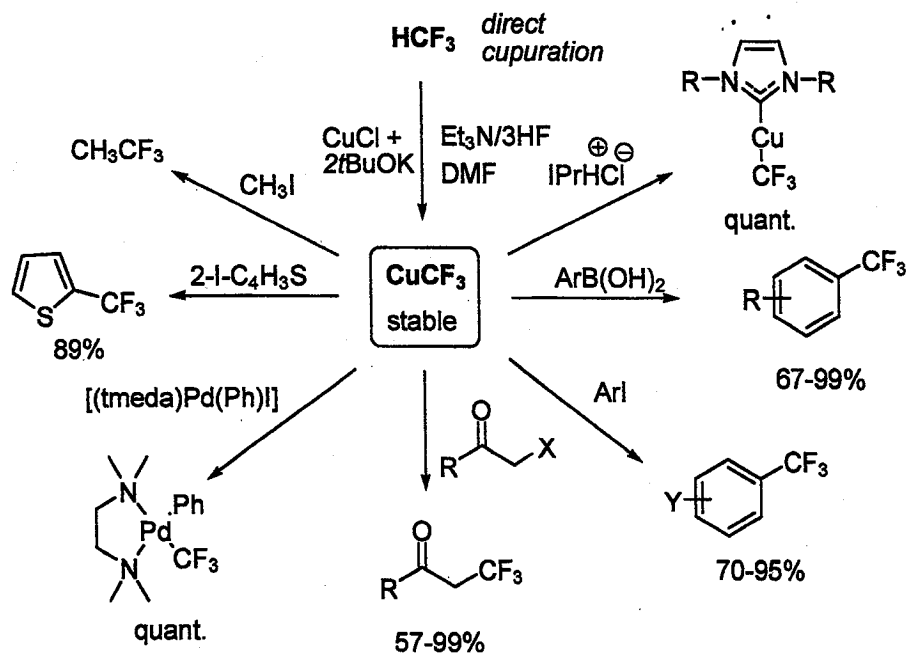


図7 Grushin らによるフルオロホルムの直接的キュプレーションによる CuCF_3 を用いた種々のトリフルオロメチル化反応

も困難な課題として認識されていた。

4. 常識を破る！ DMF の使用を必要としないトリフルオロメチル化反応の開発

4.1 金属塩基とフルオロホルムを用いたトリフルオロメチル化反応

2012年暮れ、Prakash らは DMF を用いることなく、ケイ素、ホウ素、硫黄および炭素中心へのトリフルオロメチル化反応を報告した(図8)¹⁹⁾。クロロシランに対するトリフルオロメチル化反応では、トルエンおよびジエチルエーテル中、低温下において、塩基として KHMDS (potassium hexamethyldisilazide) を用いることで、対応するトリフルオロメチルシランを良好な収率で得ることに成功している。本手法を用いることで、求核的なトリフルオロメチル化試薬として知られる Me_3SiCF_3 をフルオロホルムから合成が可能である。本反応において、塩基の対カチオンであるカリウムが非常に重要であり、同様の反応を NaHMDS および LiHMDS で行うと生成物は得ら

れない。またトリアルキルボレートとの反応においては、THF 溶媒中、KHMDS を用いたトリフルオロメチル化反応後、HF 水溶液を用いたフッ素化を行うことで、 $\text{CF}_3\text{BF}_3\text{K}$ を良好な収率で単離することに成功している。また元素状硫黄 S_8 へのトリフルオロメチル化反応も検討しており、生じた $[\text{CF}_3\text{S}_n]^-$ 中間体を濃硫酸中、過酸化水素水で酸化することにより、超強酸として有用であるトリフルオロメタンスルホン酸へと低収率ながら変換可能であることを見いだした。カルボニル化合物に対するトリフルオロメチル化反応では、KHMDS/ジエチルエーテルの反応系を用いることでケトン(ベンゾフェノンおよびカルコン誘導体)を良好な収率でトリフルオロメチルアルコールへと導いている。アリールアルデヒドに対する反応では $t\text{BuOK/THF}$ の反応系を用いることで生成物を得ているが、収率は低から中程度である。ギ酸エステル、ベンジルプロミド、安息香酸メチルへのトリフルオロメチル化反応も検討しているが、収率はきわめて低い。

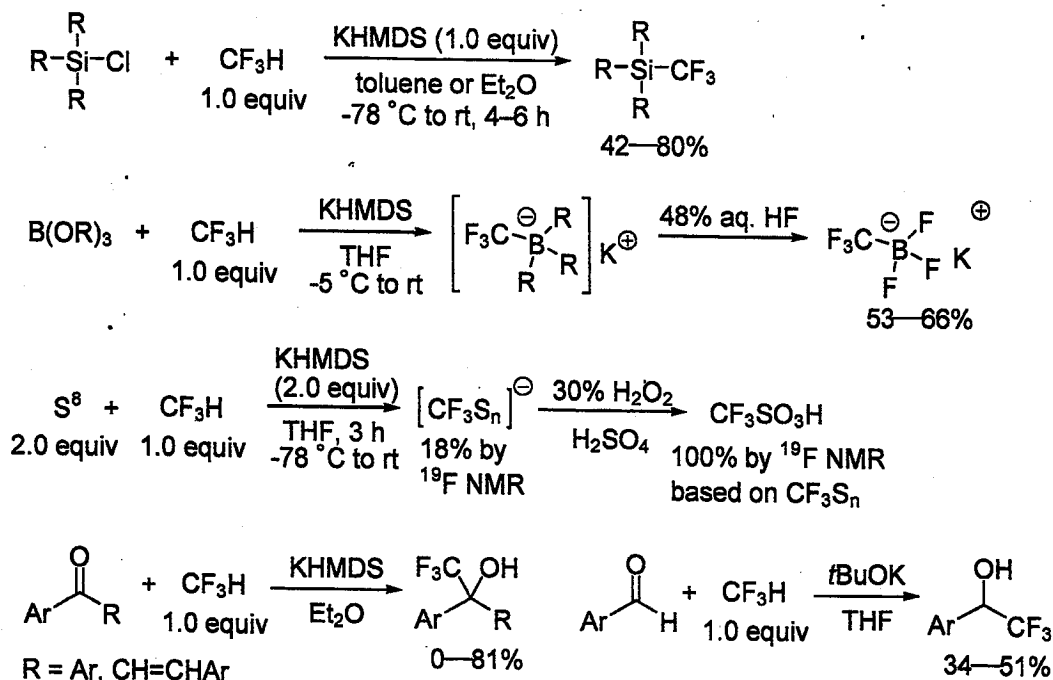


図8 PrakashらのフルオロホルムとKHMDSを用いた汎用溶媒中におけるトリフルオロメチル化反応

4.2 有機塩基とフルオロホルムを用いたトリフルオロメチル化反応

Prakashらの報告と同時期に、著者らはDMFおよび金属塩基のいずれも必要としないトリフルオロメチル化反応を報告した(図9)。われわれはフルオロホルムを用いた2-ナフチルアルデヒドに対するトリフルオロメチル化反応において、DMF溶媒中、種々の有機塩基を検討した結果、DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene), TMG (*N,N'*-Tetramethylguanidine), TBD (1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene)などのグアニジン塩基、フォスファゼン塩基P1-*t*BuおよびP2-Etでは反応が進行しないが、立体的にかさ高く強力な有機塩基であるP4-*t*Bu¹⁵⁾を用いた場合に、トリフルオロメチル化反応が進行することを見いだした。非常に興味深いことに、本反応はDMF非存在下、THFを溶媒として用いた場合も同様に反応が進行する。これはP4-*t*Buを用いることで、DMFを用いることなく、THF中で生じたトリフルオロメチルアニオンを安定化する

ことが可能であるためと推測される。低温条件下(-30~-20℃)におけるP4-*t*Bu/THFの反応系は種々の芳香族およびヘテロ芳香族アルデヒド、カルボン、アルキニルケトン、ベンゾフェノンなどのケトン類に対して高収率でトリフルオロメチルアルコール体を与える。一方で脂肪族アルデヒドやエノール化し得るケトンでは残念ながらトリフルオロメチル化体は得られない。またジスルフィドを基質として用いた場合にも同様に反応は進行し、トリフルオロメチルチオエーテルを良好な収率で与える。

5. おわりに

フルオロホルムは、これまでフッ素樹脂などの生成段階で生じてしまう副産物でしかなく、またその反応性の低さゆえに使い道もなかった。しかし近年フルオロホルムを用いたトリフルオロメチル化反応が相次いで報告され、定説であったDMFの使用を必要としないトリフルオロメチル化反応も実現されるようになってきた。このこと

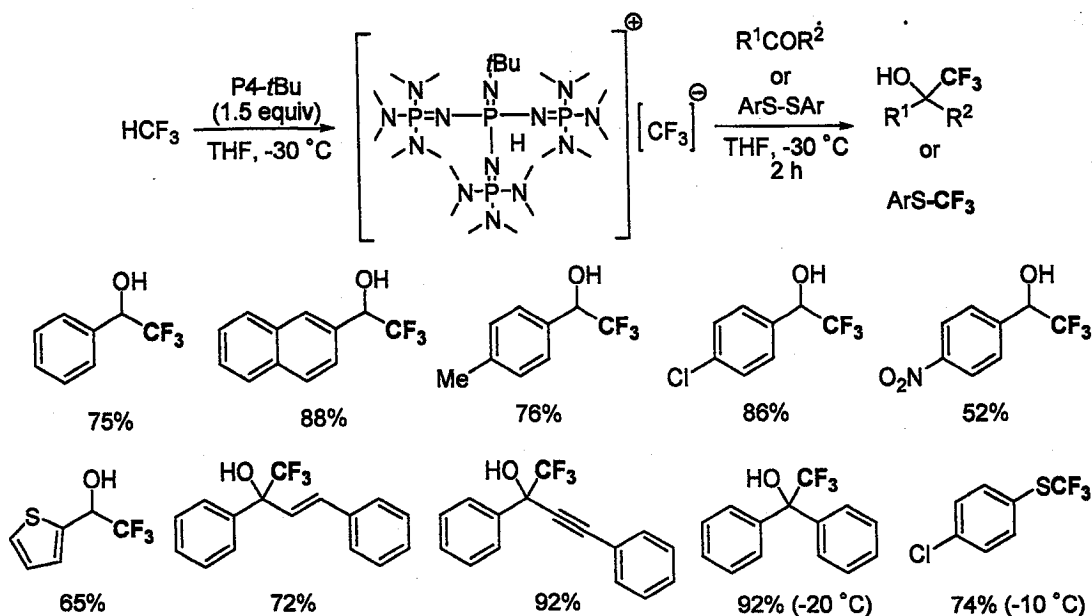


図9 筆者らの P4-tBu/THF の反応系を用いた種々の基質に対するトリフルオロメチル化反応

は、本来きわめて不安定で扱うことの難しかったトリフルオロメチルアニオンを使いこなす糸口が見えてきたことを示唆している。現在使用されている医薬品や液晶をはじめとする機能性材料の多くにトリフルオロメチル基を含んだものが存在する。フルオロホルムは大量に存在することから、今後のさらなる研究展開を経て医薬品などの工業的生産への適用が期待される。

謝辞：本論文を作成するにあたり協力していただいた、名古屋工業大学大学院工学研究科に所属するスタッフ、学生諸氏に深く感謝します。また、本稿で紹介した著者らの研究成果の一部は、JST 先導的物質変換領域 (ACT-C) および創業等支援技術プラットフォームの援助によって行われたものであり、ここに記して深謝いたします。

文 献

1) (a) R. Filler and Y. Kobayashi, *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*, ed. Elsevier

Biomedical Press and Kodansya Ltd, Amsterdam (1982); (b) J. T. Welch and S. Eswarakrishnan, *Fluorine in Bioorganic Chemistry*, ed., Wiley, New York (1991); (c) R. Filler, Y. Kobayashi and L. M. Yagupolskii, *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications*, ed., Elsevier, Amsterdam (1993); (d) V. P. Kuhar and V. A. Soloshonok, *Fluorine Containing Amino Acids: Synthesis and Properties*, ed., Wiley, Chichester, UK (1995); (e) I. Ojima, J. R. MacCarthy and J. T. Welch, *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, ed. American Chemical Society, New York (1996)

2) For selected reviews, see: (a) N. Shibata, S. Mizuta and H. Kawai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **19**, 2633 (2008); (b) J.-A. Ma and D. Cahard, *Chem. Rev.*, **108**, PR1 (2008); For selected examples: fluoride, see: (c) G. K. S. Prakash, R. Krishnamurti and G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 393 (1989); (d) R. Krishnamurti, D. R. Bellew and G. K. S. Prakash, *J. Org. Chem.*, **56**, 984 (1991); (e) R. P. Singh, R. L. Kirchmeier and J. M. Shreeve, *Org. Lett.*, **1**, 1047 (1999); (f) G. K. S. Prakash, M. Mandal and G. A. Olah, *Synlett*, **77** (2001); (g) H. Kawai, S. Mizuta, E.

- Tokunaga, and N. Shibata, *J. Fluorine Chem.*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fluchem.2013.01.032> (2013) ; acetate, carbonate, or phenoxide, see :
- (h) T. Mukaiyama, Y. Kawano and H. Fujisawa, *Chem. Lett.*, **34**, 88 (2005) ; (f) G. K. S. Prakash, C. Panja, H. Vaghoo, V. Surampudi, R. Kultyshev, M. Mandal, G. Rasul, T. Mathew and G. A. Olah, *J. Org. Chem.*, **71**, 6806 (2006) ; phosphine, see :
- (j) T. Hagiwara, T. Kobayashi and T. Fuchikami, *Main Group Chem.*, **2**, 13 (1997) ; (k) S. Mizuta, N. Shibata, T. Sato, H. Fujimoto, S. Nakamura and T. Toru, *Synlett*, 267 (2006) ; (l) S. Matsukawa and M. Saijo, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 4655 (2008) ; NHC, see : (m) J. J. Song, Z. Tan, J. T. Reeves, F. Gallou, N. K. Yee and C. H. Senanayake, *Org. Lett.*, **7**, 2193. (2005) ; DMSO/MS-4 Å, see : (n) K. Iwanami and T. Oriyama, *Synlett*, 112 (2006)
- 3) (a) P. Ramaiah, R. Krishnamurti and G. K. S. Prakash, *Org. Synth.*, **72**, 232 (1995) ; (b) G. Pawelke, *J. Fluor. Chem.*, **42**, 429 (1989) ; (c) J. Grobe, J. Hegge, *Synlett*, 641 (1995) ; (d) G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, D. Deffieux, G. A. Olah, *Synlett*, 151 (1996)
 - 4) (a) W. Han, Y. Li, H. Tang, H. Liu, *J. Fluor. Chem.*, **140**, 7 (2012) ; (b) S. Rozen and A. Hagooly, e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/104554785/HOME> (2001)
 - 5) E. A. Symons and M. J. Clermont, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3127 (1981)
 - 6) (a) D. J. Burton and J. L. Hahnfeld, The Preparation and Reactions of Fluoromethylenes in Chemistry Reviews, ed. vol.8, p.153, P. Tarrant, Marcel Dekker Inc., New York (1977) ; (b) B. R. Langlois and T. Billard, *Synthesis*, 185 (2003)
 - 7) T. Shono, M. Ishifune, T. Okada and S. Kashimura, *J. Org. Chem.*, **56**, 2 (1991)
 - 8) (a) B. Folléas, I. Marek, J.-F. Normant and L. Saint-Jalmes, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2973 (1998) ; (b) R. Barhdadi, M. Troupel and J. Périchon, *Chem. Commun.*, 1251 (1998) ; (c) J. Russell and N. Roques, *Tetrahedron*, **54**, 13771 (1998) ; (d) B. Folléas, I. Marek, J.-F. Normanta and L. Saint-Jalmes, *Tetrahedron*, **56**, 275 (2000)
 - 9) (a) S. Large, N. Roques and B. R. Langlois, *J. Org. Chem.*, **65**, 8848 (2000) ; (b) T. Billard, S. Bruns and B. R. Langlois, *Org. Lett.*, **2**, 2101 (2000)
 - 10) B. Folléas, I. Marek, J.-F. Normanta and L. Saint-Jalmes, *Tetrahedron*, **56**, 275 (2000)
 - 11) A. Zanardi, M. A. Novikov, E. Martin, J. Benet-Buchholz and V. V. Grushin, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 20901 (2011)
 - 12) (a) P. Novák, A. Lishchynskiy and V. V. Grushin, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **51**, 7767 (2012) ; (b) P. Novák, A. Lishchynskiy and V. V. Grushin, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 16167 (2012)
 - 13) G. K. S. Prakash, P. V. Jog, P. T. D. Batamack, and G. A. Olah, *Science*, **338**, 1324 (2012)
 - 14) H. Kawai, Z. Yuan, E. Tokunaga, N. Shibata, *Org. Biomol. Chem.*, **11**, 1446 (2013)
 - 15) (a) T. Pietzonka and D. Seebach, *Chem. Ber.*, **124**, 1837 (1991) ; (b) T. Pietzonka and D. Seebach, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **32**, 716 (1993) ; (c) L. Leito, T. Rodima, I. A. Koppel, R. Schwesinger and V. M. Vlasov, *J. Org. Chem.*, **62**, 8479 (1997) ; (d) G. A. Kraus, N. Zhang, J. G. Verkade, M. Nagarajan and P. B. Kisanga, *Org. Lett.*, **2**, 2409 (2000) ; (e) M. Ueno, A. E. H. Wheatley and Y. Kondo, *Chem. Commun.*, 3549 (2006) ; (f) K. Suzawa, M. Ueno, A. E. H. Wheatley and Y. Kondo, *Chem. Commun.*, 4850 (2006) ; (g) K. Kobayashi, M. Ueno, H. Naka and Y. Kondo, *Chem. Commun.*, 3780 (2008) ; (h) M. Ueno, C. Hori, K. Suzawa, M. Ebisawa and Y. Kondo, *Eur. J. Org. Chem.*, 1965 (2005) ; (i) H. Naka, D. Koseki and Y. Kondo, *Adv. Synth. Catal.*, **350**, 1901 (2008)